



TITLE:

脳室出血の急性期病態生理に関する実験的研究

AUTHOR(S):

小林, 東洋

CITATION:

小林, 東洋. 脳室出血の急性期病態生理に関する実験的研究. 日本外科宝
函 1976, 45(2): 109-122

ISSUE DATE:

1976-03-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208117>

RIGHT:

脳室出血の急性期病態生理に関する実験的研究

岩手医科大学脳神経外科学教室（主任：金谷春之教授）

小 林 東 洋

（原稿受付：昭和50年12月8日）

Pathophysiological Studies on the Early Stages of Intraventricular Hemorrhages in Dogs

by

TOYO KOBAYASHI

Department of Neurosurgery, School of Medicine, Iwate Medical University.

(Director : Prof. Dr. HARUYUKI KANAYA)

Little work on the pathophysiology of intraventricular hemorrhages has been done until the present. The author carried out pathophysiological studies on artificially induced intraventricular hemorrhages in dogs. The intracranial pressure, the lumbar pressure, the systemic blood pressure, and the vertebral blood flow were measured continuously in dogs which had autoblood injected into their lateral ventricles. At the same time, changes in their respiration and their EEG were recorded. The results of this experiment showed that the intracranial pressure was more affected by the speed of blood injection, the volume of injected blood, and the respiratory disturbances, than by the blocking of the cerebrospinal fluid circulation. The blood pressure, the respiration, the vertebral blood flow, and the EEG showed marked changes when the intracranial pressure rose to more than 500mm H₂O.

I 緒 言

脳卒中は我国死亡統計の第1位を占め、特に脳出血はしばしば遭遇する疾患である。その治療法に関しては、Cushing⁷⁾以来、幾多の曲折はあったが、現在では外科的治療法が確立され、多数の認めるところとなったが、未だ内科的治療を支持する論も散見する。しかし、脳出血に続発する脳室出血は、その発生頻度、

致命率共に高率である。沖中³⁴⁾等によれば、脳出血159例中63例、39.6%に脳室出血を認め、その90%が死亡したと報告、上田⁴⁴⁾等は、脳出血647例中死亡した80%は脳室出血であると報告していることから、脳室出血に対する内科的治療法には限界があり、外科的治療法の必要性を疑う者はないであろう。しかしながら、脳出血に関する研究報告は多くみられるものの、脳室出血に関するものは少なく、特に、脳室出血

Key words : Intraventricular hemorrhages. intracranial pressure, cerebrospinal fluid circulation.
Present address Department of Neurosurgery, School of Medicine, Iwate Medical University.
Morioka, Iwate, Japan. 〒020

急性期の頭蓋内圧亢進にともなう病態を、多角的に詳細に観察したものは更に少ない。著者は実験動物の脳室内に自家血を注入し、病態の継続的变化を、各種病態の同時記録により観察したので報告する。

Ⅱ 実験方法

1. 実験動物

性別に関係なく、10-15kg の雑種成犬61頭を使用した。

2. 麻酔法

pentobarbital sodium 25-30mg/kg の腹腔内投与により行なった。

3. 呼吸管理法

全てに気管内挿管を行い、自発呼吸を観察するものには、気管チューブ内に TOYOTA PD 型 miniature pressure transducer を挿入固定し、呼吸数と呼吸の深さを記録した。他のものは、動物用人工呼吸器を装着した。

4. 脳室穿刺及び自家血注入法

実験動物を腹臥位とし、頭部を固定した後後頭隆起の前方へ3cm、正中線より側方へ1.5cmの所に直径1mmの骨孔を穿ち、ここよりベニューラ針にて脳室穿刺を行い、固型パラフィンにて欠損部を補填し、歯科用セメントで固定した。この際、頭蓋内出血の起ったもの、髄液の漏出のあるものは、実験から除外した。自家血は、股動脈よりチューブにて直接脳室内に流入させた2例以外は、注入直前に股動脈より採血し、直ちにベニューラ針より脳室内に注入した。

5. 注入量及び注入時間

1) 分割注入群：脳室閉塞による病態を検討する目的で、初回は自家血 1-3ml を 15-30 秒間にて注入した。第2回目は各種病態が、自家血注入前の状態に近づき、安定した時期に、2-3ml を 15-30 秒間にて注入した。この群は51例で、呼吸の変動をも観察するため、自然呼吸にて行った。注入後、以下に述べる病態を15分間迄観察した。

2) 1回注入群：自家血10mlを1~2分間にて注入した。この群は8例で、全例に人工呼吸を行った。この群では呼吸運動は観察せず、主に頭蓋内圧の継続的変動を観察し、併せて、水分投与、非投与による頭蓋内圧の変動を比較するため、4例に5%ブドウ糖液2ml/kg/hを、実験開始時より投与し、5時間観察した。

3) 股動脈-脳室直結群：股動脈と脳室とをチューブにて接続し、直接血液を80秒間流入させたもので、この群は2例である。

6. 頭蓋内圧 (ICP) 測定法

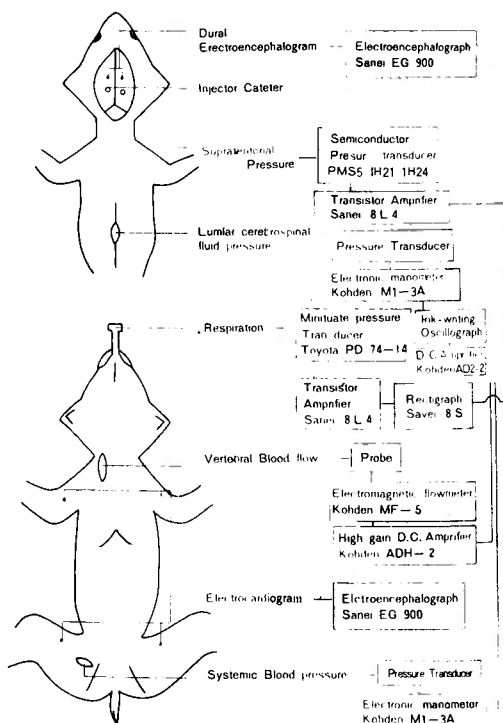
脳室穿刺側と反対側の同じ場所に、直径約0.5cmの骨窓を作成、ラセン溝を刻み、TOYOTA PMS-5型 semiconductor transducer を、その先端の圧感受部分が脳硬膜に密着するようにネジ込み固定した。

7. 腰部蜘蛛膜下腔圧 (LP) 測定法

第4又は第5腰椎の棘突起を切除し、そこより直径2mmの骨窓を穿ち、硬膜を露出し、小切開を加え、シリコンカテーテルを挿入、骨欠損部は固型パラフィンにて補填し、その上から歯科用セメントにて固定した。圧の測定はカテーテルの一端を腰椎の高さに固定してある pressure trasducer (Kohden M1-3A) に接続し記録した。

8. 椎骨動脈血流量測定法

右椎骨動脈の近位端を露出し、電磁流量計 (Kohden MF-5) を装着し測定した。



第1図 実験方法の模式図

9. 動脈圧測定法

右股動脈より腹大動脈までシリコンカテーテルを挿入, その他端を, pressure transducer (Kohden M1-3A) に接続し測定した. 血液凝固を防止するために, 適宜, ヘパリン加生理的食塩水にて, カテーテル内を洗滌した.

10. 脳波記録

側頭一頭部に, 左右対称に骨孔を穿ち, ステンレス製ボルトを先端が脳硬膜に接するようにネジ込み, 単極誘導にて記録した. (第1図)

11. 病理学的検査

実験終了後, 直ちに, 開頭し, 脳を摘出, 肉眼的に

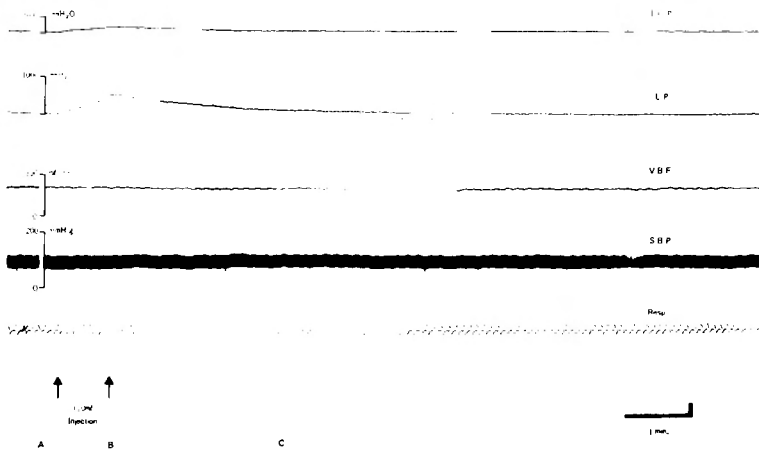
観察した.

Ⅲ 実験成績

1. ICP と LP の継時的変化

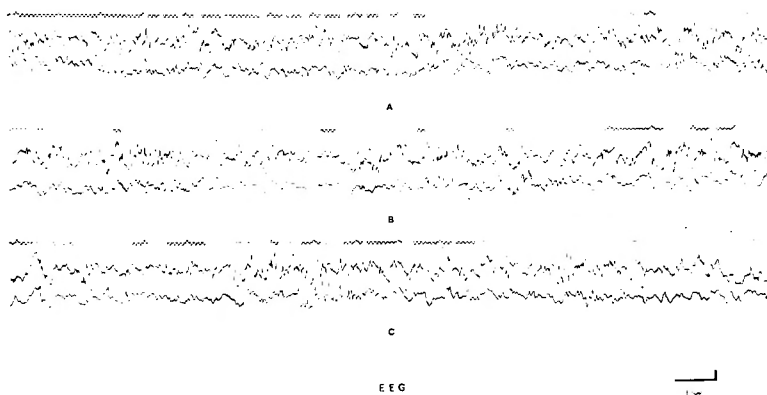
1) 分割注入群

初回注入の場合, ICP は血液注入開始より 1-1.5 秒後に, それより 0.5-1 秒遅れて, LP が同じ勾配で上昇しはじめる. ICP の上昇は血液 1-1.5ml を 30 秒で注入した場合が一番低く 500mmH₂O 以下であるが, 3ml を 15 秒で注入した場合が一番高く, 1500mmH₂O に迄上昇する例がある. LP も同様な上昇形態を示すか, 必ずしも ICP と同値ではない. 一過性の呼



第2図 分割注入群の初回注入例

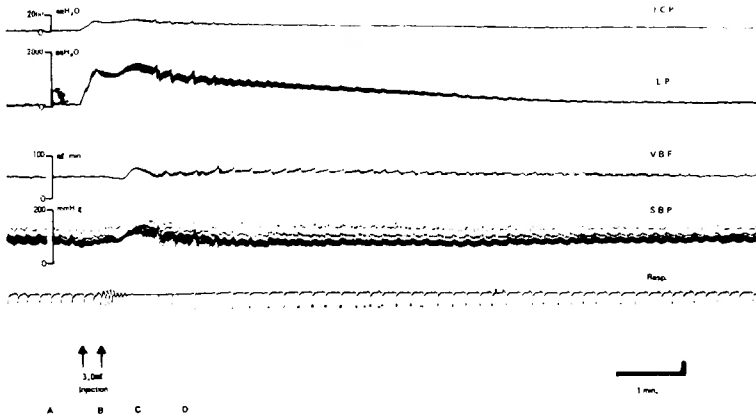
自家血注入開始より 1 秒遅れて ICP (頭蓋内圧) が上昇しはじめ, それより 0.5 秒遅れて LP (腰部蜘蛛膜下腔圧) が上昇しはじめる. ICP, LP は共に 500mmH₂O 以下で, SBP (血圧), VBF (椎骨動脈血流量), Resp. (呼吸) にも変化はない.



第2-1図 第2図と同時記録の脳波で A.B.C. は第2図との対応点を示す.

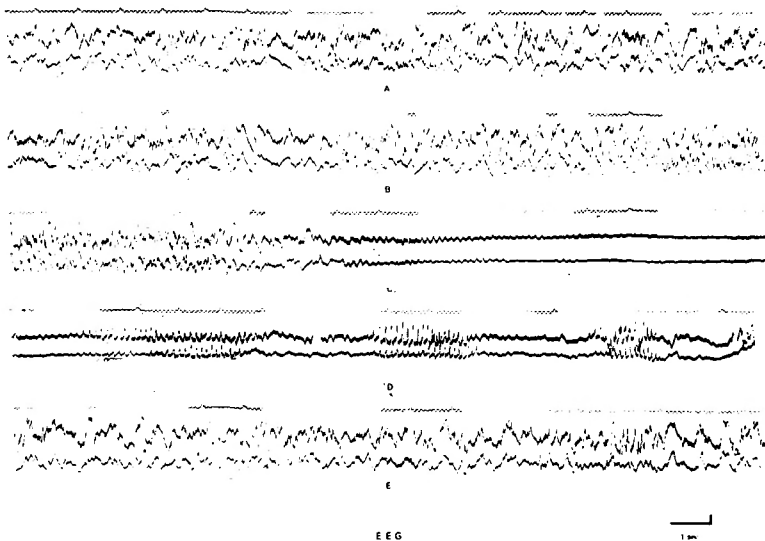
吸停止が起らなければ、注入終了後に ICP 及び LP は次第に下降し、6～7 分後には注入前値に復する (第2図)。一過性の呼吸停止をきたした例では、注入終了後、一時下降しはじめた ICP 及びLPは共に上昇し、呼吸の出現後に下降して7～9 分後に注入前値に復する (第3図)。

第2回注入では、注入と同時に ICP は上昇しはじめる。LP は ICP と同時に同じ勾配で上昇する例と、上昇しないか、上昇しても ICP より遅れ、ゆるい勾配で、ICP の上昇値にまで達しない例とがある (第4図)。剖検により前者は、初回注入により脳室系閉塞のない例であり、後者は閉塞のある例であ

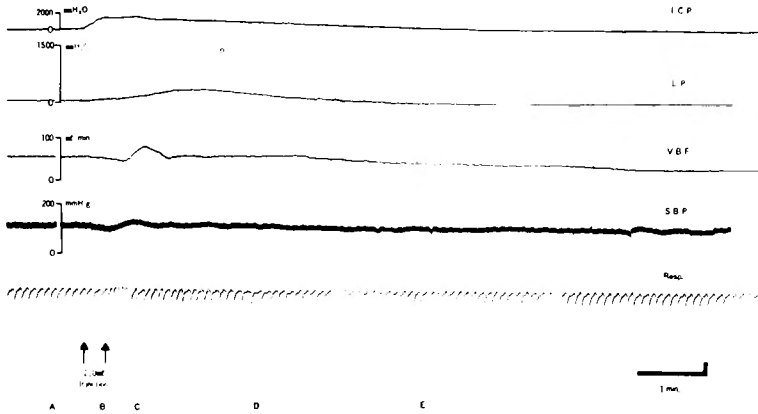


第3図 分割注入群の初回注入例

自家血注入後、ICP、LP は共に 1500mmH₂O 以上となり一過性の呼吸停止をきたし、注入終了後一時下降しはじめた ICP、LP は共に上昇し、呼吸の出現後に下降し注入前値に復する。Resp. は注入直後より深くなり、増加した後、停止し、まもなく出現する。SBP は注入後上昇しはじめ、ICP の下降と共に注入前値に復する。VBF は注入後低下するが、SBP 上昇よりやや遅れて増加しはじめ、ICP の下降と共に注入前値に復する。

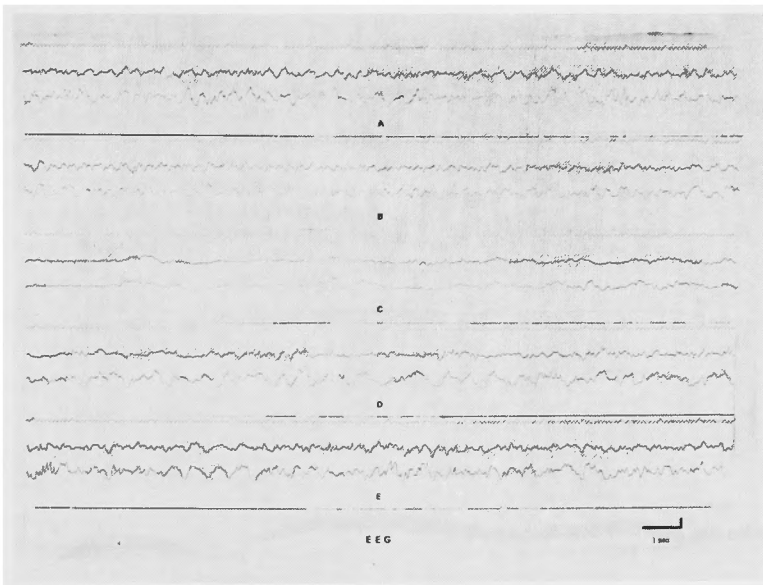


第3-1図 第3図と同時記録の脳波で、A.B.C.D.E. は第3図との対応点を示す。



第4図 分割注入群の第2回注入例（脳室系閉塞例）

自家血注入後、IPC は直ちに上昇するが LP はそれよりも遅れて上昇し、ICPの値には達しない。上昇した ICP は次第に下降するが、注入前値には復さない。Resp. は深く、早くなる。SBP は注入直後より下降した後、上昇し、まもなく注入前値に復する。VBF は注入後減少し、血圧上昇よりやや遅れて増加しはじめるが、まもなく注入前値に復する。



第4-1図 第4図と同時記録した脳波で、A.B.C.D.E. は第4図との対応点を示す。

る。前者は25例、後者は26例である。閉塞例のうち、LPの上昇しないものが大部分を占める。ICPの上昇値は両者に有意の差はなく、その上昇値は初回注入の場合より高く、全て500mmH₂O以上であり、3000mmH₂Oに達する例もある。第2回注入の場合も上昇したICPは注入終了後、非閉塞例、閉

塞例共に下降しはじめるが、呼吸停止のある場合は、一時上昇した後に下降する。しかし、約10～12分後迄は下降を続けるが、それ以後は下降せず、注入前値には復さない。

2) 1回注入群

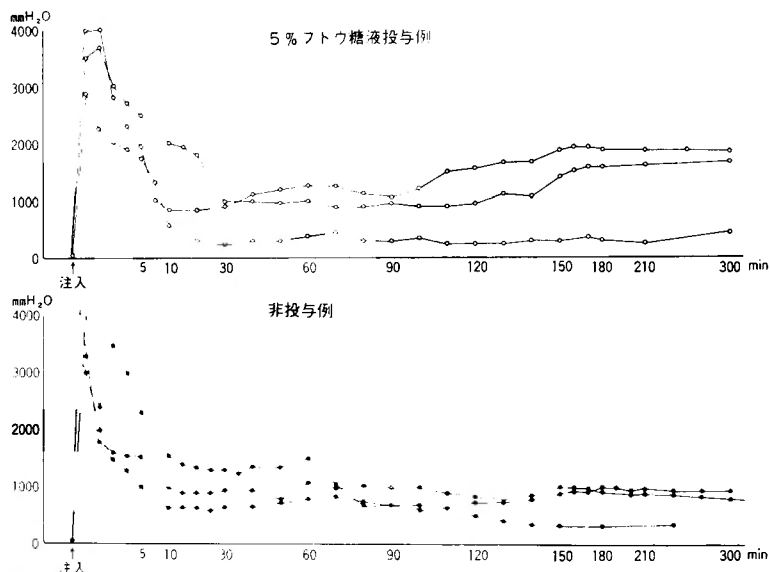
血液注入開始より1～1.5秒遅れてICPが上昇し、

それに0.5～1秒遅れてLPが同じ勾配にて上昇するか、やはり、注入終了後ICP, LPは10～15分頃迄下降を続ける。しかし、注入後40～60分頃ICPが100-300mmH₂O程度上昇するものか5例あった。その後120～140分頃にも再上昇するが、5%ブドウ糖液投与例では、600-800mmH₂Oも上昇するのに対

し、非投与例では、200-300mmH₂Oで、その上昇は軽度である。これらICPの再上昇は脳室系閉塞の有無にかかわらず起り、上昇値の大小も、閉塞の有無に関係ないことを剖検にて確認した(第5図)。

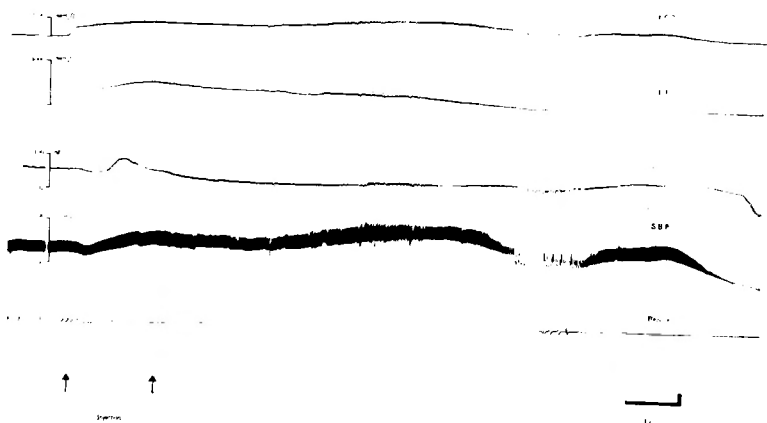
3) 脳室一股動脈直結群

血液注入と同時にICPは上昇し、1秒遅れてLP



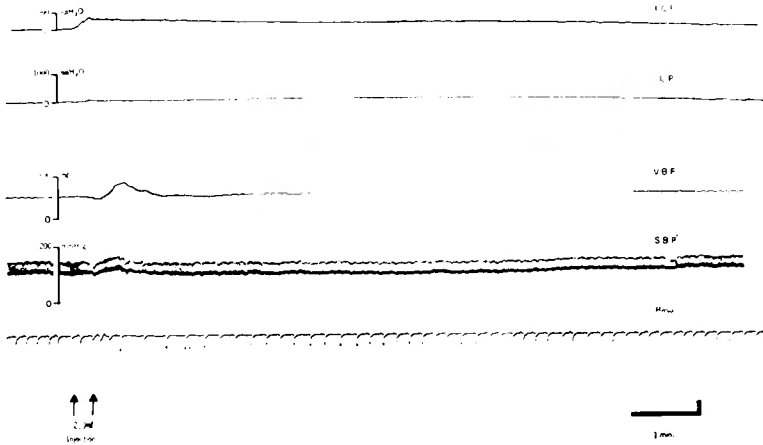
第5図 一回注入群

5%ブドウ糖液投与例と非投与例とのICPの経時的変動。



第6図 脳室一股動脈直結群

血液流入と同時にICPとLPは上昇しはじめ、流入終了前に呼吸は停止し、以後出現をみない。ICPは上昇をつづけるが、LPはまもなく下降する。SBPは流入直後一時下降するが、すぐに上昇しはじめ、やがて急激に下降する。VBFは流入直後減少した後増加し、やがて急激に減少する。



第7図 分割注入群の第2回注入例（脳室系閉塞例）

自家血注入後、ICP は上昇するが LP は上昇しない。Resp. は浅くなり、減少する。SBP は注入直後一時下降した後上昇し、まもなく注入前値に復する。VBF は注入直後より減少し、SBP よりやや遅れて上昇し、まもなく注入前値に復する。

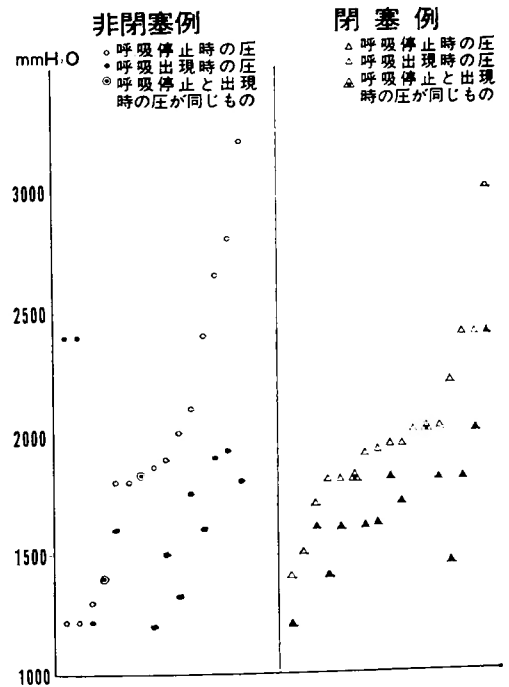
が上昇した。呼吸は注入終了前に停止する。LP は注入終了後徐々に下降するが、ICP は上昇しつづけ、血圧、椎骨動脈流量の低下と共に急速に下降し、血液注入終了後12分で死亡した（第6図）。

呼吸

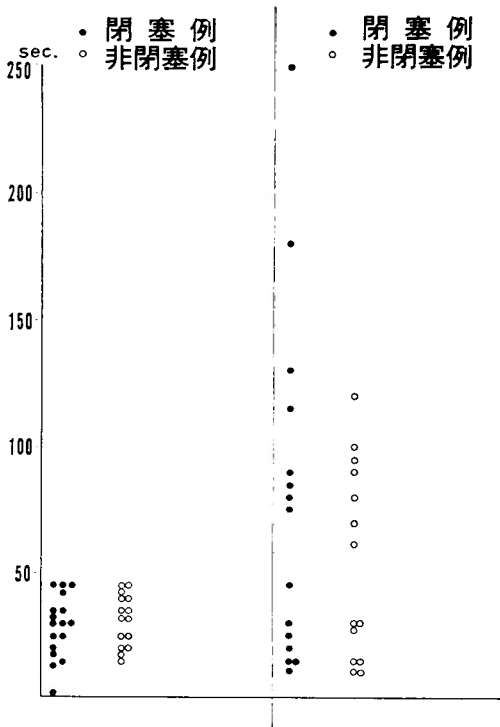
ICP が $500\text{mmH}_2\text{O}$ 以下では呼吸に変化がない（第2図）。それ以上、 $1000\text{mmH}_2\text{O}$ 以下では呼吸数が増加し深くなる例と、呼吸数が減少する例とがあり、前者は10例中7例の大半をしめる（第4、7図）。ICP が $1000\text{mmH}_2\text{O}$ 以上に達すると全例に一過性の呼吸停止をみるが、注入終了後 ICP が下降すると、再び呼吸の出現をみる（第3図）。呼吸停止及び出現と ICP との相関は一定せず、個体差が大きい。即ち、個々の例について、呼吸の停止した時点の ICP も、呼吸出現時の ICP も一定した値はなく、しかも両者間の ICP には大きな差がある（第8図）。しかし、一般に注入速度と、頭蓋内圧亢進の持続時間に関係が深く、 $1800\text{--}2000\text{mmH}_2\text{O}$ の ICP が持続して呼吸の出現をみなかった例がある。一方、ICP が $3000\text{mmH}_2\text{O}$ 以上でも直ちに ICP が下降する場合には呼吸の出現をみた。注入開始より呼吸停止迄の時間、及び呼吸停止の期間と脳室系閉塞の有無との間に相関はなく、ただ ICP にのみ関係がある（第9図）。脳室一動脈直結例では、注入開始後45～50秒で呼吸停止をきたし、以後呼吸の出現をみなかった。

3. 血圧

ICP が $500\text{mmH}_2\text{O}$ 以下では、血圧には有意の変動を認めない（第2図）。ICP が $500\text{mmH}_2\text{O}$ 以上に達



第8図 ICPと呼吸停止および出現との相関

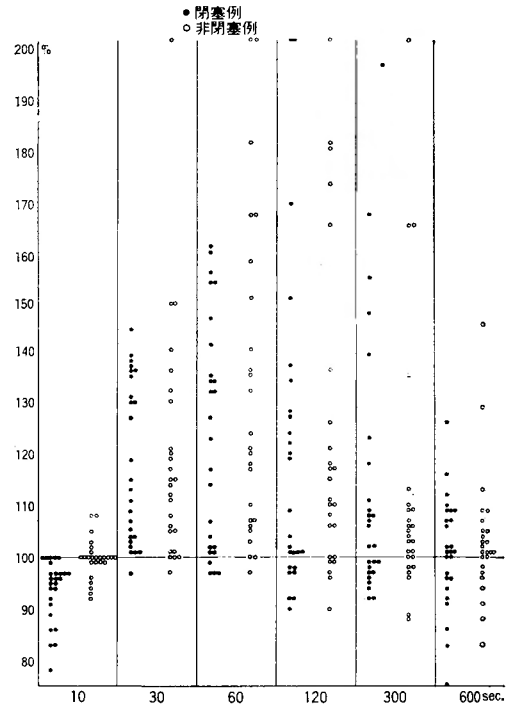


第9図 図左は自家血注入開始より呼吸停止迄の時間。
図右は呼吸停止の時間。

すると血圧は上昇する。そのうち、血液注入後、一過性の血圧下降後に上昇する例と、注入後、下降をきたさずに上昇する例があった。前者は脳室系閉塞例に多く26例中21例であり、後者は非閉塞例に多く25例中16例であった。上昇した血圧は ICP の低下とともに下降し、注入前の値附近で変動する例が51例中42例あり、更に下降していく例が5例認められたが、上昇した血圧が下降しないのが4例あった(第10図)。1回注入群で、血液注入40~60分後及び120~140分後に起る ICP の再上昇に際して、血圧の変動は著明ではない。脳室一股動脈直結例では注入後一時血圧は下降した後、上昇をはじめ、7分後、再度下降し、更に上昇し、10分後に急速に下降する(第6図)。

4. 椎骨動脈血流量

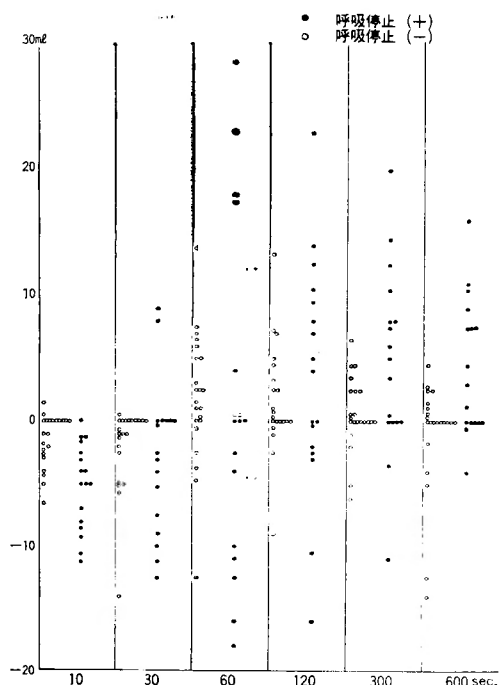
ICP が 500mmH₂O 以下では血流量に有意の変化は認められない。ICP が 500mmH₂O 以上になると血流量に変化が生じるが、その変化は呼吸停止の有無によって差異がある。



第10図 自家血注入後の血圧の継続的変動。

呼吸停止をきたさなかった例では、注入開始とともに血流量は減少しはじめ、血圧が上昇しはじめても減少は続く。血圧上昇が頂点に近づくとはじめて、それに対応して血流量は増加しはじめる。そして血圧が下降しはじめても、血流量は増加を続け、血圧が注入前の値に近づき安定する注入後10分頃に、血流量も注入前値に近づき安定する。呼吸停止をきたした例でも血液注入により、血流量は減少するが、呼吸停止のなかった例に比べて、減少度が大きく、血圧上昇が頂点に達した後、血流量が増加しはじめ、その増加も呼吸停止のなかった例より大きく、注入後10分頃血圧が注入前値に復しても、まだ高値を保ち13分後頃、注入前値に復する(第11図)。脳室系閉塞の有無と血流量の変動には相関は認められない(第12図)。

一回注入群で、血液注入後40~60分後、安定していた ICP が再上昇してくる例があるか、その時血流量は増加する。しかし、注入後120~140分頃に起る ICP の再上昇の場合は、血流量は減少する。脳室系閉塞の有無と血流量の変動には差異はなく、5%ブドウ糖液投与例、非投与例の間にも、血流量の変



第11図 自家血注入後の VBF の継続的変動：呼吸停止例と非停止例との比較

動には差異は認められなかった。

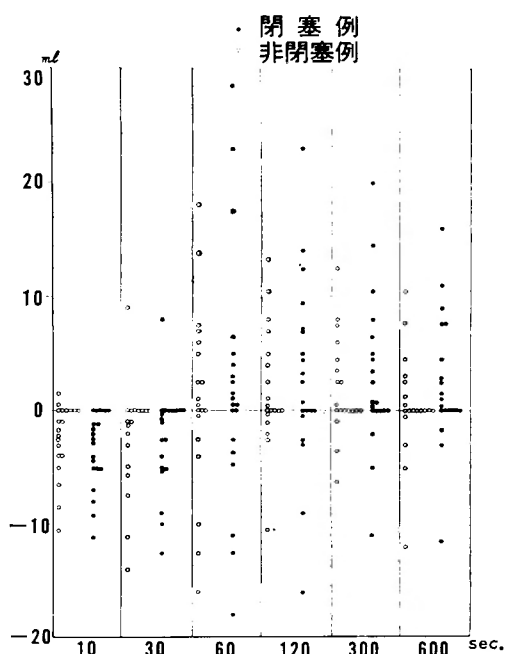
脳室一股動脈直結例では血液注入後、血流量は減少しはじめ、血圧上昇よりやや遅れて血流量は増加しはじめるが、60秒後頃より減少しはじめ、10分後頃、急速に起る血圧下降と共に、血流量も急速に低下する。

5. 脳波

ICP が $500\text{mmH}_2\text{O}$ 以下では、注入側に振幅の低下が10例中4例あるが、反対側では著変を示さない(第2-1図)。

しかし、ICP がそれ以上で $1000\text{mmH}_2\text{O}$ までの脳波は ICP の上昇と共に徐々に低振幅速波化し、振幅はそのままで、次第に徐波化する。この変化は注入側に強く、一時注入側は平坦化する場合もある。ICP の下降と共に速波が混入し、振幅も増加して注入前の脳波に復するが、注入側はそれよりやや遅れて復し、注入前より、やや低振幅の場合が多い。(第4-1図)。

ICP が $1000\text{mmH}_2\text{O}$ 以上で、一過性の呼吸停止をきたす例では、ICP の上昇にともない低振幅速波化し、振幅が極度に低下した所で、徐波化が起り、振



第12図 自家血注入後の VBF の継続的変動：脳室系閉塞例と非閉塞例との比較。

幅がやや増大するが、次第に低下し平坦化する。ICP の下降にしたがい、脳波の出現を認めるが、それは、 $4 \sim 5\%/s$ の規則正しい、リズムカルな波が出現し1秒間位続き、次で平坦波が続く、リズムカルな波が出現、平坦波とくりかえし次第にリズムカルな波群の持続時間が延長し、振幅も増大してくる。更に振幅を増すと速波化が起って、注入前の脳波に近づく(第3-1)。

呼吸の出現しなかった例では、脳波も出現しなかった。脳室系閉塞例と非閉塞例との間では、脳波活動の差異は認められなかった。

7. 剖検所見

自家血分割注入群のうち、第2回注入後、ICP と LP に圧差を生じた例では全例、脳室系閉塞が認められ、それは実験例51例中、26例で、非閉塞例とともに脳室の拡大は認められなかった。脳室一股動脈直結群では全例、脳室系に血液が充満し、脳室が拡大し、中脳、橋腹側に出血が認められた。

Ⅱ 考 按

脳室内に大量の血液を急速に注入した場合、椎骨動脈血流量は減少、呼吸停止、脳波の平坦化、血圧上昇

が起り、この後一時血流は増加するが、血圧下降と共に減少し、呼吸、脳波活動の出現をみないまま死に至った。剖検により中脳及び橋腹側に出血を認めたが、これは急速注入による液体の流速と天幕上下に生ずる圧勾配の差により、脳幹部に移動、捻転をひきおこした¹⁶⁾²⁵⁾²⁷⁾³⁶⁾⁴¹⁾⁴⁶⁾結果と想像される。しかし、血液を緩徐に注入した場合は、急激な死には至らず、頭蓋内圧亢進の諸徴候が出現する。

脳室内に 1-1.5ml の血液を緩徐に注入した場合、ICP は 500mmH₂O 以上には上昇せず、注入側の脳波がやや振幅を減じた例が数例あった他は、椎骨動脈血流量、呼吸、血圧に変化は認めなかった。しかも、上昇した ICP は急速に下降し、注入前の圧に復した。これは頭蓋内圧亢進に対し、頭蓋内には代償機能が存在するためである。Langfitt²³⁾ は頭蓋内に mass が増大する時、その mass に代償するため、頭蓋内容、即ち、血液、脳脊髄液の置換が起り、それが可能な限り ICP は上昇しないが、代償能を超えると圧が上昇しはじめると報告し、Weinstein⁴⁶⁾ も mass の拡大に対して、多量の脳脊髄液の移動が生じて、mass volume は accomodate されると報告している。これを更に、うらずけるように、本実験では、分割注入群で、初回注入では、注入開始後 1~2 秒遅れて ICP が上昇しはじめるが、第 2 回注入時には、注入と同時に圧が上昇する。このことは、初回注入により頭蓋内に mass に対する代償能がすでになくなったため、第 2 回注入時には直ちに ICP が上昇したものと思われる。脳室へ血液を注入した後、上昇した ICP は徐々に下降してくるが、45~60 分後に一時、ICP の上昇をみる例がある。これは、椎骨動脈血流量の増加と一致していて、血流量が増加しない例では ICP の上昇を認めない。Langfitt²³⁾²⁴⁾ は頭蓋内圧亢進は cerebral vasodilation をひきおこし、脳血流量を増加させ、それが ICP を更に上昇させる。vasodilation が長時間継続すると vasopararisis の状態になると報告しているが、本実験では、血流増加、頭蓋内圧亢進は一時的で、vasopararisis 迄には至っていない。更に時間が経過し、120~140 分頃に椎骨動脈血流量の増加をみずに、ICP の再上昇が起る。この場合、実験開始より 5%ブドウ糖液 2ml/kg/h 投与群と非投与群とには差があり、前者では後者より圧上昇が高度である。これは、脳室系閉塞例、非閉塞例に共通していることから、髄液産生又は脳腫脹によるものと考えた。しかし、Wisniewski⁴⁸⁾ は脳室系に寒天およびシリコ

ンを注入充満させると、脳脊髄液の産生は停止又は減少すると述べていることから、この場合は脳腫脹に起因するものと解釈したい。この事実は脳室出血に対する osmotic therapy の重要性を示唆している。Tompson⁴⁰⁾ は犬の脳室へ生理的食塩水と血液を夫々、急速注入し、諸徴候を検討した結果、両者の間に根本的には差はなかったが、生理的食塩水の場合、下降した ICP が再上昇することはなかったのに対し、血液注入例では中脳水道が閉塞し、急激に頭蓋内圧亢進をきたし死亡すると報告している。本実験では、剖検及び天幕上下の圧勾配差により、半数例に脳室系の閉塞を認めたのみであり、又閉塞のために ICP の急上昇を招いた例はなかった。

ICP と諸病態との関係を検討してみる。ICP と呼吸の変動については多くの報告がある。⁵⁾⁶⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾²⁷⁾³¹⁾⁴¹⁾⁴³⁾ Jenett¹⁸⁾ は頭蓋内圧亢進にともない、一側瞳孔の散大に次いで呼吸数の減少が起り、血圧、心拍数の順に変化してゆくと報告し、Hekmatpanah¹⁴⁾ は注入側の脳波の変化の後に呼吸数の減少が起り、心拍数、血圧の変化がそれに続くと報告している。Tubura⁴³⁾ も最初に呼吸運動に変化が起るが、それは一過性の過呼吸の後に呼吸停止をきたすと述べている。以上は cardiovascular の変化の前に呼吸運動の変化が起きると主張しているのに対し、呼吸運動と心拍数の変化が同時に起るという主張もある。Langfitt²⁷⁾ は硬膜外バルーン法の頭蓋内圧亢進実験で、注入開始と同時に、心拍数と呼吸数の減少を生じ、次いで脳波の変化が認められたと報告し、Tarlon³⁹⁾ は呼吸と心拍数が減少し、瞳孔散大、後に血圧の変化が生じると報告している。しかし、Cushing⁵⁾⁶⁾ は頭蓋内圧亢進下では、延髄の貧血により、血管運動中枢が麻痺した後に呼吸中枢が麻痺すると述べている。以上のごとく、呼吸の変化については多くの見解があるが、呼吸変化の過程を詳細に観察したものは少ない。本実験は呼吸運動を主体にしたものではないが、ICP の上昇にしたがい、まず、椎骨動脈血流量が減少し、呼吸、脳波の変化が、次に血圧の変化が起った。

呼吸停止に至る過程の呼吸の変動には、ICP の上昇と共に呼吸数が増加し深くなり、次で数はそのままで浅くなる例と、呼吸数が減少し、浅くなる例とがあり、その比は 2 : 1 で、前者の経過をとる例が多かった。呼吸運動の中枢は脳幹部にあるとされ、Bach³⁾ は電気刺激により呼吸運動の変化を観察し、その解剖学的部位の地図を作成した。Arakaki²⁾、Fuyama⁴⁰⁾

は破壊実験によりその部位を決定したが、それはかなり広範囲に機能刺激点、抑制点が分布している。そのため、頭蓋内圧亢進実験に際し、mass の局在や、圧の伝播方向により、夫々刺激される部位が異なり、種々の報告がなされるのであろう。

頭蓋内圧亢進における脳波の変化は、慢性頭蓋内圧亢進時と、急性頭蓋内圧亢進時とは異なる。前者では高振幅徐波が出現し、後者では低振幅速波の出現をみる。Crawford⁴⁾ は water intoxication の症例に於て、頭蓋内圧が 400mmH₂O で tonic neck reflex をみた時、脳波上に diffuse high voltage delta wave を認めた。この時の徐波は高張尿素及び、マンニツールの投与により消失し、脳波が正常化したことから、徐波の出現は cerebral over hydration によるものと考えた。Tiberin⁴²⁾ も同様の実験で徐波の出現を認め、頭蓋内圧亢進が進行した時期には反対に低振幅速波の出現をみた。これは、徐波は edema に由来し、速波は急激な頭蓋内圧亢進に基づく脳幹部ヘルニアの影響によるものと考えた。William⁴⁷⁾ もまた徐波は edema によると報告した。高木³⁸⁾ は ICP の上昇につれて脳循環は減少しつづけ、脳波上では徐波成分が減少し、速波成分が増加した。しかし、ICP が 1000mmH₂O をこえると、低振幅の徐波成分が増加し、次第に flatt EEG に移行したと報告した。本実験も全く同様の結果で、ICP が上昇するにしたがい、椎骨動脈血流量が低下しはじめ、脳波は低振幅速波化し、更に圧の上昇が続くと徐波化し、脳波は平坦化した。Langfitt²⁷⁾ は頭蓋内圧亢進時の脳波を観察し、脳循環が 0 になった 7 秒後に脳波が平坦化する。同じ圧でも天幕下に加えた場合の方が、天幕上に加えた方より、脳波の変化が激しい。頭蓋内の mass が急速に増大すると、天幕上下に圧差を生じ brain-stem distortion が起って異常脳波が出現すると報告した。Moruzzi³³⁾ は視床下核、後部視床下部を刺激すると、低電位速波となることを認め、金谷¹⁹⁾、大友³⁵⁾、高木³⁸⁾ も臨床例で、急激な脳幹部血管性障害の患者に、低振幅速波を認めている。以上により、急性頭蓋内圧亢進時の低振幅速波は脳幹部の障害が、重要な因子であると推察される。

急性頭蓋内圧亢進時の血圧の変動は、本実験では、自家脳室内注入と同時に、椎骨動脈血流量は減少しつづけ、減少が極値になる前に、血圧は上昇しはじめるが、それ以後も血流は減少した。血圧上昇の前に、一過性の血圧下降を認める例があったが、これは、脳室

系閉塞をきたした例は多かった。Cushing⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾ 以来、頭蓋内圧亢進時の血圧上昇に関する報告は多数みられる。Cushing⁵⁾⁽⁶⁾ は骨窓法にて、脳表上の小血管を観察し、頭蓋内圧亢進につれて venous stasis が起り、血流は次第に停止する。そして、ICP が血圧に達すると、延髄の血管運動中枢までが乏血状態になり、そこで脳循環を回復すべく、血圧が上昇すると述べている。Tubura⁴¹⁾、Wolff⁴⁹⁾、その他多くの支持者があった、この意見に対し、Tompson⁴⁰⁾ は頭蓋内圧が血圧より低い場合にも血圧上昇が起る事実を観察し、これを天幕上下の圧差に求め、Jennet¹⁸⁾ Huber¹⁶⁾、Langfitt²⁵⁾ も類似の報告をした。しかし、支持、不支持、両者共にその原因を脳幹部にあるとした。本実験でも、ICP が血圧より上昇してから血圧変動が起り、天幕上下に圧差を生じたものは、ICP が血圧以下であっても変動が起った。しかし、脳幹部原因説に対し、Sagawa³⁶⁾ は cerebral ischemia により血圧上昇が起ったと報告し、Weinstein⁴⁵⁾ は大脳半球の局所的貧血により血圧上昇をみとめたと報告した。以上のごとく、血圧上昇に関しての報告はみられるが、頭蓋内圧亢進過程での血圧下降に関する報告は見出し得ない。朽名²²⁾ は視床下部を電気刺激し、その血圧変動を観察した結果、視床下部では血圧下降点が過半数の 65.7% を占めていると報告している。この報告と、血圧下降例は、脳室系閉塞を起している例に多いことから、閉塞により ICP がただちに、天幕下には伝播せず、脳室、特に第三脳室壁に圧が強くなり、それが視床下部を刺激し、血圧下降を招き、ICP が天幕下に伝播するか、脳幹部の移動が起って、はじめて血圧上昇をもたらすのではないかと推論した。

頭蓋内圧亢進時の脳血流量に対する影響については、古くから多くの報告がある。⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽²¹⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽³⁷⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁹⁾ Cushing⁵⁶⁾ が骨窓法にて脳表面の血管を観察して以来、ICP が上昇するにつれ、静脈系が最初に圧迫され、venous stasis が起り、次に、capillary が圧迫され、更に圧が亢進し血圧を超えると、大脳動脈も圧迫により途絶する。この過程には異論はないが、¹⁴⁾⁽¹⁸⁾⁽²³⁾ しかし、血流減少をひきおこす頭蓋内圧レベルについては、種々の意見がある。Ferris⁸⁾ は 350 mmH₂O、Greenfield¹¹⁾ は 380mmH₂O、羽白¹²⁾ は 400 mmH₂O Langfitt²⁴⁾⁽²⁷⁾ は 35-50mmHg で血流減少をきたすと、夫々値を呈示している。しかし、これらは大きな差ではなく、実験方法の差によるものと思われる。なぜならば、Langfitt²⁴⁾⁽²⁷⁾ は、脳血流の変化は

頭蓋内圧亢進の速度と高さに関係し、もし、圧が急速に上昇する場合は脳血流は急激に減少し、圧が平均血圧を超えると血流は停止する。頭蓋内圧を徐々に上昇させた場合は35-50mmHg迄、血流減少は僅かである。血流が減少した時、vasopressor response が起ると、頭蓋内圧が上昇しつづけても、脳血流は増加しはじめる。ICPと平均血圧との間に少しでも差が生ずれば、血流は改善される。又、持続的に norepinephrine を投与し、血圧を 300mmHg に上昇させた後、ICP を徐々に亢進させると 160mmHg 迄、脳血流の減少は少いと報告したが、このことから、実験方法により変動があるのが想像される。本実験に於ても、ICP が 500mmH₂O 迄に達しない場合は、脳血流の著明な低下は認めず、それ以上の圧に至って始めて、脳血流量の低下が起り、血圧上昇により脳血流は改善され、諸家の報告と一致する。犬は頭蓋内、外血管に多数の吻合を有しているため、動脈側より脳血流を測定するのは、不適当であるといわれているが、羽白¹²⁾は脳血流の消長を観るには支障がないと報告しているため、本実験では椎骨動脈血流を脳血流消長の指標とした。

頭蓋内 mass が増大しつづけると最後には死に至るが、その critical volume は、Ford⁹⁾ によると犬で頭蓋内容積の20%であると報告しているが、ICP の critical level に関する報告はない。これは Langfitt²⁵⁾、Thompson⁴¹⁾、Huber¹⁶⁾、Jennett¹⁸⁾、Ford⁹⁾ の如く、mass volume、ICP それのみにて障害されるのではなく、頭蓋内圧亢進の速度、天幕上下の圧勾配の変化、mass の局在などの総合因子が重要であり、本実験にも critical volume、critical level は認められなかった。

以上一次性脳室出血の初期の病態生理は、脳室系閉塞がその主体をなすものでなく、頭蓋内圧の亢進の速度、高さによって構成されるものである。

V 結 論

脳室出血の初期病態生理を究明するため、犬の側脳室に自家血を注入し、ICP を中心に、LP、呼吸、血圧、椎骨動脈血流量、脳波などを継続的に観察し、次の結果を得た。

1. 血液分割注入群

1) 初回注入後 ICP は1~1.5秒後に上昇し、それより0.5~1秒遅れて LP が上昇し、そのご注入前値に復する。血液 1-1.5ml、注入時間30秒では 500mmH₂O 以下であり、3 ml、15秒の注入では 1500mmH₂O 迄

上昇する。

2) 第2回注入では、注入と同時に ICP は上昇するが、前値には復さない。LP は ICP と同時に同じ勾配にて上昇する例と、上昇しない例とがあり、前者は脳室系非閉塞例、後者は閉塞例である。

3) 呼吸は、ICP が 500mmH₂O 以下では変化はなく、1000mmH₂O 以下では増加又は減少し、1000mmH₂O 以上では全例に一過性の呼吸停止が起る。

4) 血圧は、ICP が 500mmH₂O 以下では変動はない。第2回注入に際し、一過性の血圧下降後に上昇する例と注入直後より上昇する例とがある。前者は脳室系閉塞例に、後者は非閉塞例に多い。

5) 椎骨動脈血流量および脳波は、ICP が 500mmH₂O 以下では、ともに変化はない。500mmH₂O 以上では、ともに変化するが、脳室系閉塞の有無による差異はない。

2. 血液1回注入群

自家血注入により上昇した ICP、LP はともに、10~15分頃まで下降を続ける。40~60分後に再上昇するが、血圧の変動は著明でなく、血流量は増加する。更に120~140分後に ICP が再上昇するが、血圧、血流はともに変化なく、又、脳室系閉塞の有無にも関係はない。しかし、実験開始より5%ブドウ糖液投与例では、ICP、LP の上昇値は高く、非投与例では低い。

3. 脳室一腔動脈直結群

血液流入と同時に ICP は上昇し、やや遅れて LP が上昇する。呼吸は注入終了前に停止し、以後出現をみない。ICP は上昇しつづけるが、LP は注入終了後徐々に下降する。血圧は血液流入直後下降したのち上昇し、7分後より再度下降しはじめる。血流は血圧上昇よりやや遅れて増加する以外は血圧変動と並行する。脳波は流入直後より平坦化する。

以上脳室出血の初期病態生理として、ICP の変動は脳室系閉塞の有無より、血液注入速度、注入量および呼吸停止の有無と著しい相関を認める。又、血圧、呼吸、椎骨動脈血流量、脳波は ICP が 500mmH₂O 以上において変動する。

稿を終えるにあたり、御指導をいただいた恩師金谷春之教授、並びに、実験に際し御助力いただいた、山口隆先生、佐久間博先生に感謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) Alexander, R. S. : Tonic and reflex functions of medullary sympathetic cardiovascular center. *J. Neurophysiol.*, **9** : 205-217, 1946.
- 2) Arakaki, S. : Experimental studies on relationship between brain stem and respiratory movements, especially on formation of reticularis of medulla oblongata. *Nihon Univ. J. Med.*, **8** : 1-34, 1966.
- 3) Bach, L. M. N. : Relationships between bulbar respiratory, vasomotor and somatic facilitatory inhibitory areas. *Am. J. Physiol.*, **171** : 417-435, 1952.
- 4) Crauford, J. D. and Dodge, P. K. : Complications of fluid therapy in patients with neurologic disease; with special emphasis on water intoxication and hypertonic dehydration. *Pediat. Clin. N. Amer.*, **6** : 257-279, 1959.
- 5) Cushing, H. : Concerning a definite regulatory mechanism of the vasomotor center which controls blood pressure during cerebral compression. *Johns. Hopk. Hosp. Bull.*, **12** : 290-292, 1901.
- 6) Cushing, H. : Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. *Amer. J. Med. Sci.*, **124** : 375-400, 1902.
- 7) Cushing, H. : The blood-pressure reaction of acute cerebral compression, illustrated by cases of intracranial hemorrhage. *Amer. J. Med. Sci.*, **125** : 1017-1045, 1903.
- 8) Ferris, E. J. : Objective measurement of relative intracranial blood flow in man, with observation concerning hydrodynamic of craniovertebral system. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic)* **41** : 377, 1941.
- 9) Ford, L. E. and McLaurin, R. L. : Mechanism of extradural hematoma. *J. Neurosurg.*, **20** : 760-769, 1963.
- 10) Fuyama, M. : Experimental studies on relationship between brain stem and respiratory movement. *Nihon Univ. J. Med.*, **8** : 387-420, 1966.
- 11) Greenfield, J. C. and Tindall, G. T. : Effect of acute increase in intracranial pressure on blood flow in the internal carotid artery of man. *J. Clin. Invest.*, **44** : 1343-1351, 1965.
- 12) 羽白洗 : 頭蓋外動脈閉塞時および急性頭蓋内圧亢進時における頸部諸動脈血行動態の実験的研究. *日本外科宝函*, **35** : 293-313, 1966.
- 13) Hedges, T. R. and Weinstein, J. W. : Cerebrovascular responses to increased intracranial pressure. *J. Neurosurg.*, **21** : 292-297, 1964.
- 14) Hekmatpanah, J. : The sequence of alteration in the vital signs during acute experimental increased intracranial pressure. *J. Neurosurg.*, **32** : 16-20, 1970.
- 15) Hekmatpanah, J. : Cerebral circulation and perfusion in experimental increased intracranial pressure. *J. Neurosurg.*, **32** : 21-29, 1970.
- 16) Huber, P., Meyer, J. S., Handa, J. and Ishikawa, S. : Electromagnetic flowmeter study of carotid and vertebral blood flow during intracranial hypertension. *Acta Neurochir.*, **13** : 37-63, 1965.
- 17) Ingvar, D. H. and Lundberg, N. : Paroxysmal symptoms in intracranial hypertension, studied with ventricular fluid pressure recording and electroencephalography. *Brain*, **84** : 446-459, 1961.
- 18) Jennett, W. B. and Stern, W. E. : Tentorial herniation, the midbrain and the pupil. *J. Neurosurg.*, **17** : 598-609, 1960.
- 19) 金谷春之 : 急性期脳幹出血の脳波. *臨床脳波*, **11** : 173-180, 1969.
- 20) Kaufmann, G. E. and Clark, K. : Continuous simultaneous monitoring of intraventricular and cisternal subarachnoid cerebrospinal fluid pressure to indicate development of cerebral or tonsillar herniation. *J. Neurosurg.*, **33** : 598-609, 1960.
- 21) Kety, S. S., Shenkin, H. A. and Schmidt, C. F. : The effects of increased intracranial pressure on cerebral circulatory function in man. *J. Clin. Invest.*, **27** : 493-499, 1948.
- 22) 朽名章美 : ネコ脳幹の自律中枢について, 1, 視床下部と血圧, *日大医誌* **25** : 1012-1021, 1966.
- 23) Langfitt, T. W., Weinstein, J. D. and Kassell, N. F. : Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology.*, **15** : 622-641, 1965.
- 24) Langfitt, T. W., Kassell, N. F. and Weinstein, J. D. : Cerebral blood flow with intracranial hypertension. *Neurology.*, **15** : 761-773, 1965.
- 25) Langfitt, T. W., Weinstein, J. D., Kassell, N. F. and Simeone, F. A. : Transmission of increased intracranial pressure. 1. Within the craniospinal axis. *J. Neurosurg.*, **21** : 989-997, 1964.
- 26) Langfitt, T. W., Weinstein, J. D., Kassell,

- N. F., Gagliardi, L. J. and Shapiro, H. M.: Compression of cerebral vessels by intracranial hypertension. 1. Dural sinus pressure. *Acta Neurochir.*, **15** : 212-222, 1966.
- 27) Langfitt, T. W., Tannanbaum, H. M., Kassell, N. F. and Zaren, H.: Acute intracranial hypertension, cerebral blood flow, and the EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **20** : 139-148, 1966.
- 28) Langfitt, T. W. and Kassell, N. F.: Non-filling of cerebral vessels during angiography: Correlation with intracranial pressure. *Acta Neurochir.*, **14** : 96-104, 1966.
- 29) Lindsley, D. B., Bowden, J. W. and Magoun, H. W.: Effect upon the EEG of acute injury of brain stem activation system. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **1** : 475-485, 1949.
- 30) McQueen, J. D. and Jelsma, L. F.: Intracranial hypertension. *Arch. Neurol.* **16** : 501-508, 1967.
- 31) Moody, R. T., Ruamsuke, S. and Mullan, S.: Experimental effects of acutely increased intracranial pressure on respiration and blood gass. *J. Neurosurg.* **30** : 482-493, 1969.
- 32) 森健次郎: 実験的脳死における延髄網様体の電気活動と腎交感神経および横隔膜神経の遠心性発射, *脳と神経* **22** : 1139-1149, 1970.
- 33) Moruzzi, G. and Magoun, H. W.: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **1** : 455-473, 1949.
- 34) 沖中重雄: 脳出血の予後, *精神誌*, **60** : 1270-1289, 1958.
- 35) 大友英一: 脳幹障害の脳波の特異性, *J. Clin. Science*, **8** : 619-628, 1972.
- 36) Sagawa, K.: Quantitation of cerebral ischemic pressure respons in dog. *Amer. J. Physiol.*, **200** : 1164-1168, 1961.
- 37) Shulman, K. and Verdier, G. R.: Cerebral vascular resistance changes in response to cerebrospinal fluid pressure. *Am. J. Physiol.*, **213** : 1084-1088, 1967.
- 38) 高本偉: 頭蓋内圧亢進と脳波, *臨床脳波*, **15** : 334-344, 1973.
- 39) Tarlon, J. M. and Gianotti, A.: Acute increased intracranial pressure; an experimental clinical study aiding diagnosis. *Trans. Amer. Neurol. Ass.*, 118-121, 1959.
- 40) Thompson, R. K., Manganillo, L. O. and Nichols, R.: Intraventricular hemorrhage; experimental and clinical observation. *South. Med. J.* **40** : 990, 1947.
- 41) Thompson, R. K. and Malina, S.: Dynamic axial brain stem distortion as a mechanism explaining the cardio respiratory changes in increased intracranial pressure. *J. Neurosurg.*, **16** : 664-675, 1959.
- 42) Tiberin, P., Paillas, J. and Gastant, H.: L'aspect EEG de l'oedeme cerebral. In, *L'oedeme cerebral*. Ed, G. Lagorhes, and L. Campan, Paris, Masson Cie., 60-72, 1963.
- 43) Tsubura, S.: The effect of increased intracranial pressure on the medullary centers. *Brit. J. Exp. Path.*, **5** : 281-292, 1942.
- 44) 上田英雄: 脳卒中の臨床病理, *精神誌*, **62** : 2002, 1958.
- 45) Weinstein, J. D., Langfitt, T. W. and Kassell, N. F.: Vasopressor response to increased intracranial pressure. *Neurology, Minneap.*, **14** : 1118-1131, 1964.
- 46) Weinstein, J. D., Langfitt, T. W., Bruno, L. B. and Zaren, H. A.: Experimental study of patterns of brain distortion and ischemia produced by an intracranial mass. *J. Neurosurg.*, **28** : 513-521, 1968.
- 47) Williams, D.: The abnormal cortical potentials associated with high intracranial pressure. *Quart. J. Med.*, **31** : 185, 1939.
- 48) Wisniewski, H.: Research on experimental filling of the ventricular system of dog. *Acta Neuropathologica.*, **1** : 238-244, 1961.
- 49) Walff, H. G. and Forbes, H. S.: The cerebral circulation. V. Observations of the pial circulation during changes in intracranial pressure. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **20** : 1035-1047, 1928.